

他汀类药物在脑卒中一级和二级预防中的地位

邹 阳 春

(北京煤炭总医院心脏中心, 北京市 100028)

[关键词] 他汀类药物; 脑卒中; 一级预防; 二级预防

[摘 要] 他汀类药物已成为心血管病特别是冠心病的主要用药。然而,在脑卒中防治中,他汀类药物的使用一直没能受到足够的重视,直至 2006年新英格兰医学杂志发表的强化降脂治疗预防脑卒中再发试验结果才使我们真正意识到在脑卒中患者中使用他汀类药物的重要性。基于 SPARCL 研究证据,2008年 2008AHA /ASA 指南强调:对于动脉粥样硬化性脑卒中或短暂性脑缺血发作患者,即使无冠心病病史,也推荐强化降脂治疗,以降低脑卒中和心血管事件风险。新指南进一步扩大了他汀强化干预的人群范围。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

随着对缺血性脑卒中发病机制认识的不断深入,有关缺血性脑卒中药物预防的研究也有许多新进展,抗血小板药、抗凝药、降压药等均可有效用于缺血性脑卒中中的一级和二级预防。血脂紊乱是缺血性脑血管病的危险因素,可与高血压、糖尿病、肥胖等心血管疾病(CVD)发生的高危因素合并存在于缺血性脑血管病患者中。大型临床试验结果提示,他汀类调脂药物可能会在脑卒中预防中发挥作用。

1 脑卒中的流行病学^[1-4]

在我国、日本等亚洲国家,脑卒中是主要脑血管疾病,2003年发表的一个涉及 35 万余人的亚太地区协作研究(APCSC)发现,亚太地区人群血浆总胆固醇(TC)每增加 1 mmol/L,缺血性脑卒中风险增加 25%,提示 TC 水平与缺血性脑卒中显著相关。一项前瞻性研究发现,中国人群冠心病(CHD)和缺血性脑卒中的危险性十分相似,当 TC > 5.95 mmol/L 时,CHD、总的脑卒中、缺血性脑卒中和出血性脑卒中的风险分别增加 15%、47%、63% 和 28%。血浆 TC 水平增高是缺血性脑卒中的危险因素之一。我国是脑卒中的高发地区,CHD 与脑卒中之间有一定联系,这表现在 CHD 患者发生脑卒中的可能性高于正常人群,而脑卒中患者 CHD 的发病率也明显增高,二者有许多共同的危险因素如高血压、糖尿病、血脂紊乱、吸烟、既往心血管病史等,对脑卒中危险因素的预防和控制是减少脑卒中发生的关键所在。

2 血脂与脑卒中^[5-8]

血脂紊乱是 CHD 的重要危险因素,降脂治疗能够显著降低 CHD 的发病率和病死率。45 个前瞻性研究的荟萃分析并未证明血浆 TC 水平是脑卒中的独立危险因素。1986

年 Reed 等首次提出血浆 TC 与全因死亡(包括 CHD、脑卒中、癌症和其它死亡)之间呈 J 或 U 型相关,即血浆 TC 水平过高或过低时,全因死亡危险性均明显增加。血浆 TC 水平与全因死亡之间的复杂关系在多种危险因素干预试验(MRFIT)等多个研究中均得到不同程度的证实。在血浆高 TC 情况下,CHD 和缺血性脑卒中是造成全因死亡增加的主要原因。血浆 TC 每升高 1.03 mmol/L (40 mg/dL),致死性缺血性脑卒中的相对危险增加 11%。大样本人群随机试验显示,血浆 TC 水平降低 1.2 mmol/L 和低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)降低 1.0 mmol/L 与脑卒中相对危险下降有关,并可使其严重血管事件减少 1/4。脑卒中危险降低的比例不受患者年龄、基础血浆 TC 浓度和脑卒中绝对危险的影响,随 TC 降低程度的增加(> 15%)及使用他汀类降脂药物,脑卒中危险降低比例有所增加,而非他汀类降脂药的作用不如他汀类明显。在具有高度脑卒中危险因素的个体中,使用他汀类降脂药可明显降低脑卒中风险。初步证据揭示,通过节食降低 TC 水平可作为他汀类降脂药物治疗的一个有效辅助措施,而且还能提高冠心病患者体内血浆高密度脂蛋白浓度,借助吉非罗齐升高高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)水平(1 mmol/L)也可有效预防脑卒中。

3 他汀类药物预防脑卒中的循证医学证据^[9-13]

他汀类药物不仅能有效降低 TC,同时还具有非常卓越的心脏与血管保护功能。荟萃分析 16 个公开发表的他汀类药物试验约 29 000 例患者资料,平均治疗、随访时间为 3.3 年,入选随机试验必须满足以下条件:单独使用他汀类药物降低血脂的试验或采用其他降 TC 药物的多因素干预试验被除外;④把“死亡”和/或“卒中”作为终点来观察。结果显示,平均 TC 和 LDL-C 降低幅度均较大,分别为 22% 和 30%;总计发生 454 次脑卒中、1 175 例死亡;使用他汀类药物者脑卒中的危险性降低 29%,总病死率降低 22%,后者也主要表现为 CVD 病死率减少 28%,并没有见到非 CVD 死亡危险增大,癌症危险性也没有明显增加。这一结果为他汀类

[收稿日期] 2008-06-11 [修回日期] 2009-03-20

[作者简介] 邹阳春,博士后,主任医师,教授,硕士研究生导师,从事心血管病特别是冠心病、急性冠状动脉综合征的介入性诊断与治疗。E-mail为 springzou99@126.com。

药物对降低脑卒中发生率和心血管总死亡率提供了十分有益的证据;非 CVD 死亡或癌症发生率没有明显增加也给我们这样一个启示,他汀类药物在治疗剂量范围内用于脑卒中是相当安全的。包括北欧辛伐他汀生存研究(4S)、西苏格兰冠心病预防研究(WOSCOP)、TC 和 CVD 事件复发研究(CARE)等在内的 13 项随机、双盲、对照试验研究荟萃分析结果表明,他汀类治疗组缺血性脑卒中危险性下降 31%。其中 WOSCOP 试验收入了 6 595 例(年龄 45~64 岁)有高血压而无心肌梗死的男性,随机给予普伐他汀或安慰剂治疗,结果表明脑卒中发病率降低了 11%。CARE 试验平均随访 5 年,脑卒中相对危险性降低 32%,脑卒中或短暂性脑缺血发作(TIA)危险性降低 27%;CARE 是第一个将出血性和缺血性脑卒中作为终点观察的他汀类药物临床试验,仅有的 8 例出血性脑卒中(6%)病例有 6 例发生在安慰剂组。缺血性心脏病普伐他汀长期干预试验(LIPID)结果表明,普伐他汀能够改善生存时间,病死率降低 23%,脑卒中风险降低 19%。普伐他汀前瞻性研究(PPP project)分析了 3 项大型随机对照试验和 CARE、LIPID,研究结果发现普伐他汀治疗后,总的脑血管病发病率下降 22%,非致死性脑血管病减少 25%。White 等在冠心病患者中进行普伐他汀双盲、对照试验的结果也显示,缺血性卒中的发病率下降 23%,但对出血性卒中的预防无效。Law 等对他汀类药物降低 LDLC、缺血性心脏病和脑卒中的 9 项队列研究和 58 项脑卒中中相关研究结果进行分析,结果表明他汀类药物治疗可使缺血性卒中风险下降 17%,而出血性卒中风险并不增加。ASCOT 研究是给血脂正常或轻度升高的高血压患者降压的同时服用阿托伐他汀钙 10 mg/d 结果显示脑卒中发生率下降了 27%。阿托伐他汀糖尿病协作组研究(CARDS)结果显示,治疗组脑卒中的发生率降低 48%,总的病死率降低 27%。此外,他汀类药物在预防缺血性脑卒中的同时可减少痴呆的发生。

强化降脂治疗预防脑卒中再发(SPARCL)研究为期 5 年,主要观察安慰剂或阿托伐他汀(80 mg/d)对致命性和非致命性脑卒中的影响,是目前惟一一个专门针对脑卒中或一过性脑缺血发作的二级预防研究,该研究入选发病后 6 个月内(再发脑卒中危险性最高)的患者,结果显示,发病 6 个月内的缺血性脑卒中和 TIA 患者每天使用 80 mg 阿托伐他汀可使再发卒中的风险降低 16%;无论是脑血管事件、心血管事件还是血管性死亡,在颈动脉狭窄组均显示他汀类药物的有益作用,所有心脏及血管事件发生率下降达 42%,颈动脉内膜剥脱手术减少 56%;每用他汀类药物治疗 100 例患者,就可以减少 6 74 例非致死性卒中、7 95 例非致死性心肌梗死和 4 08 例血管性死亡,这一划时代的研究揭开了卒中二级预防的新序幕,是他汀类药物在心脏与血管领域内应用强适应证的再次证实和拓广。他汀类药物对实验性缺血性卒中动物脑结构和脑功能影响研究表明,在脑缺血后使用他汀类药物可使新生血管形成、促进神经元生成以及促使突触重塑,这给他汀类药物在脑卒中急性期应用进一步提供了有力证据。动物实验还显示,阿托伐他汀治疗的动物在停止该药治疗后脑梗死面积扩大,临床研究也发现,在发病前停

用他汀类药物治疗的患者,其病情恶化的比例与不良预后的发生率明显增多。

4 他汀类药物预防和治疗脑卒中可能的作用机制^[14-26]

他汀类药物降低 TC 而减少急性冠状动脉事件主要通过稳定易损粥样硬化斑块,而易损粥样硬化斑块与脑卒中事件的关系如何呢? Grenhoklt 分析有关颈内动脉斑块成分与脑卒中关系的组织学、病理学、临床研究结果及 15 个流行病学研究(包括 8 个横断面研究和 7 个前瞻性研究)后得出: B 型超声低回声斑块或均质斑块即为易损斑块,易损斑块与脑卒中发生的风险高度相关。Polark 等在 4 886 位老年人的队列研究中发现,未来发生脑卒中事件几率最小的是狭窄 < 50% 无低回声斑块人群,其次是狭窄 < 50% 有低回声斑块人群,再次是狭窄 > 50% 无低回声斑块人群,几率最大的是狭窄 > 50% 有低回声斑块人群。这些研究结果表明,狭窄程度及斑块的性质都是脑卒中的重要危险因素。他汀类药物的降脂作用有利于延缓动脉粥样硬化斑块的进展和稳定斑块,防止斑块破裂形成血栓,从而阻断脑梗死的血栓来源,减少脑卒中发生的风险。易损斑块具有纤维帽薄、脂质池大及富含炎性细胞等特点,氧化型低密度脂蛋白(ox-LDL)是易损斑块形成的重要因素,ox-LDL 能够减弱内皮依赖性血管舒张功能,诱导人内皮细胞凋亡,还能增强血管平滑肌对血管紧张素 ② (Ang ②)的刺激反应,且能促进血栓形成;乳糜微粒(CM)、极低密度脂蛋白(VLDL)和 LDLC 能升高血液黏度,对血栓的形成、播散及血块的稳定性有重要影响, HDLC 能抑制红细胞聚集,降低血液黏度,通过血浆置换减少血中 LDLC 可在数小时内改善血管内皮功能。他汀类药物能有效调节 LDLC、VLDLC、甘油三酯(TG)和 HDLC 的水平,从而减少急性缺血事件的发生。他汀类药物还能降低炎症急性期反应产物 C 反应蛋白(CRP)的水平,流行病学调查研究已证明 CRP 是独立于血脂的血栓栓塞性血管疾病的预测因素,与心肌梗死和脑卒中危险相关。CARE 试验中 CRP 水平较高的受试者,其事件复发的危险性亦较高,接受普伐他汀治疗后 CRP 水平下降,复发事件的风险亦随之下降,提示普伐他汀可通过抗炎作用稳定斑块而减少临床事件的发生。洛伐他汀能抑制诱导型一氧化氮合酶(NOS)和细胞因子的产生,大鼠试验发现肿瘤坏死因子 α (TNF α)、白细胞介素 1(IL-1)等细胞因子具有诱导巨噬细胞、星形胶质细胞以及小神经胶质细胞增殖的作用。这些他汀类药物的非降脂作用可部分解释他汀类药物能减少颈内动脉内膜中膜厚度的作用。

再灌注损伤是缺血性脑损害的重要病理机制。他汀类药物可延长铜诱导的 LDL 氧化延迟时间,减轻白细胞引起的 LDL 氧化,保持超氧化物歧化酶(SOD)的活性;通过还原型辅酶 iv/还原型辅酶 ③ 氧化酶系统,可抑制超氧化物产生,减轻自由基损伤;缺血再灌注后产生的 NOS 和神经元型 NOS(nNOS)具有神经毒性,他汀类药物可刺激内皮细胞合成内皮型一氧化氮合酶(eNOS),抑制 NOS 和 nNOS 表达;

他汀类药物的抗炎作用还可抑制再灌注损伤后的炎症反应;此外他汀类药物能降低脑卒中事件的风险还在于它具有神经保护作用。血 TC 正常大鼠经预先服用辛伐他汀 14 d 后缝线结扎脑中动脉,发现辛伐他汀能降低脑梗死的面积,这里,辛伐他汀并未降低这些大鼠的血 TC,而是增强了 eNOS 的活性和升高了其 mRNA 的水平。人离体大隐静脉内皮细胞经辛伐他汀处理后, eNOS 的表达上调可完全被 L-甲基戊酸逆转,说明 eNOS 的表达是通过抑制内皮细胞 3-羟基-3-甲基戊二酸辅酶 A (HMG-CoA) 还原酶来实现的,而不是抑制肝细胞 HMG-CoA 还原酶活性。

他汀类药物不但可以减少脑卒中的发生,还可改善脑卒中患者的临床预后。最近的动物研究发现脑卒中后服用他汀类药物可通过血管、神经和突触的再生诱导脑细胞重建,减少损伤范围,该作用与血中 TC 水平无关,停止他汀类药物 2~4 d 后上述保护作用消失。MISTICS 研究提示他汀类药物对人类大脑也有类似保护作用,研究者发现发病前已开始他汀类药物治疗的脑卒中患者住院时间缩短。Martí-Fabregas 等在一个开放性的前瞻性研究中进一步证实入院时已用他汀类药物的患者 NHSS 积分较非他汀治疗组低,很少发生神经系统恶化 (3.3% 比 8.1%),认为他汀类药物与发病 3 个月后较好的临床预后独立相关。除了降低 TC 外,他汀类药物的脑保护作用还与多种非降脂效应有关,这些机制包括上调 eNOS 表达,抑制巨噬细胞生成金属蛋白酶和细胞因子 (如 TNF- α 、IL-6、CRP),下调黏附分子在血管壁中的表达,延缓颈动脉内膜中膜厚度、冠状动脉内以及主动脉上粥样硬化斑块的进展。

从基础理论研究结果和现有的循证医学证据来看,他汀类药物对缺血性脑卒中的二级预防是有益的,为此美国心脏协会 (AHA) 和英国皇家医学会已将他汀类药物作为缺血性脑卒中一级和二级预防的重要手段写入了脑卒中防治指南。他汀类药物将在缺血性脑卒中的防治中扩展它更广泛的应用空间。《中华内科杂志》也及时组织专家组讨论、出版了“他汀类药物预防缺血性脑卒中/短暂性脑缺血发作的专家建议”,进一步推动了我国他汀类药物在卒中预防中的应用研究,但需更深入的临床研究结论,此外由于他汀类发挥作用需要长时间用药,药物间的相互作用和药效经济学也是我们必须认真思考的课题。

[参考文献]

- [1] 王薇,赵冬,刘静,等. 中国 35-64 岁人群 10 年心血管病发病危险的前瞻性研究 [J]. 中华内科杂志, 2004, 43: 730-734
- [2] 赵水平,吴军,谭利明,等. 他汀类药物对急性脑梗死的抗炎作用 [J]. 中华医学杂志, 2005, 85: 2 841-845
- [3] Zhang X, Patel A, Horibe H, et al. Cholesterol, coronary heart disease, and stroke in the Asia Pacific region [J]. *Int J Epidemiol*, 2003, 32: 563
- [4] Polak JF, Shemanski L, O'Leary DH, et al. Hypocholesterolemia at US of the carotid artery: an independent risk factor for incident stroke in adults aged 65 years or older [J]. *Radiology*, 1998, 208: 649-654
- [5] Shahar E, Chambless LE, Rosamond WD, et al. Plasma lipid profile and incident ischemic stroke: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study [J]. *Stroke*, 2003, 34: 623
- [6] Napoli D, Papa F. Inflammation, statins, and outcome after ischemic stroke [J]. *Stroke*, 2001, 32: 2 446-447
- [7] Blauw GJ, Lagaay AM, Snel AH, et al. Stroke, statins, and cholesterol: a meta-analysis of randomized placebo-controlled double-blind trials with HMG-CoA reductase inhibitors [J]. *Stroke*, 1997, 28: 946-950
- [8] Byington RP, Davis BR, Plehn JF. Reduction of stroke events with pravastatin: the PPP project [J]. *Circulation*, 2001, 103: 387-392
- [9] PPP project Investigators. Design, rationale, and baseline characteristics of the prospective pravastatin pooling project [J]. *Am J Cardiol*, 1995, 76: 899-905
- [10] The SPARCL Investigators. Design and baseline characteristics of the Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) Study [J]. *Cerebrovasc Dis*, 2003, 16: 389
- [11] Law MR, Wald NJ, Rudnicka AR. Quantifying effect of statins on low density lipoprotein cholesterol: ischemic heart disease and stroke: systematic review and meta-analysis [J]. *BMJ*, 2003, 326: 1423
- [12] Sirtori CR, Dahlöf B, Poulter NR, et al. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower than 2 average cholesterol concentrations in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Lipid Lowering Arm (ASCOT2LLA): a multicentre randomised controlled trial [J]. *Lancet*, 2003, 361: 1 149-158
- [13] Law MR, Wald NJ, Rudnicka AR. Quantifying effect of statins on low density lipoprotein cholesterol: ischemic heart disease and stroke: systematic review and meta-analysis [J]. *BMJ*, 2003, 326: 1 423
- [14] Ridker PM, Hennekens CK, Buring JE, et al. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular events in women [J]. *N Engl J Med*, 2000, 342: 836-843
- [15] Montaner J, Chacon P, Krupinski J, et al. Safety and efficacy of statin in the acute phase of ischemic stroke: the MISTICS Trial [J]. *Stroke*, 2004, 35: 293
- [16] Martí-Fabregas J, Gómez M, Arboix A, et al. Favorable outcome of ischemic stroke in patients pretreated with statins [J]. *Stroke*, 2004, 35: 1117
- [17] Baigent C, Keech A, Kearney PM, et al. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90056 participants in 14 randomised trials of statin [J]. *Lancet*, 2005, 66: 1 267-278
- [18] Oviagele B, Kilwell CS, Saver JL. Expanding indications for statins in cerebral ischemia: a quantitative study [J]. *Arch Neurol*, 2005, 62: 67-72
- [19] Amarenco P, Bogousslavsky J, Callahan A, et al. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack [J]. *N Engl J Med*, 2006, 355: 549-559
- [20] Sacco RL, Adams R, Albers G, et al. Guidelines for prevention of stroke in patients with ischemic stroke or transient ischemic attack: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association / American Stroke Association council on stroke [J]. *Circulation*, 2006, 113: e409-e449
- [21] 他汀类药物预防缺血性脑卒中/短暂性脑缺血发作专家组. 他汀类药物预防缺血性脑卒中/短暂性脑缺血发作的专家建议 [J]. 中华内科杂志, 2007, 46: 81-83
- [22] 赵水平. 他汀预防脑卒中的作用与机制 [J]. 中国医药导刊, 2007, 9 (1): 47-49
- [23] Sillesen H, Amarenco P, Hennerici MG, et al. Atorvastatin reduces the risk of cardiovascular events in patients with carotid atherosclerosis: a secondary analysis of the Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) trial [J]. *Stroke*, 2008, 39 (12): 3 297-302
- [24] Tsuda K. Statins and nitric oxide production against ischemic stroke [J]. *Stroke*, 2008, 39 (11): e170
- [25] Nicholas JS, Swearingen CJ, Thomas JC, et al. The effect of statin pretreatment on infarct volume in ischemic stroke [J]. *Neuroepidemiology*, 2008, 31 (1): 48-56
- [26] Fuentes B, Martínez-Sánchez P, Díez-Tejedor E. Lipid-lowering drugs in ischemic stroke prevention and their influence on acute stroke outcome [J]. *Cerebrovasc Dis*, 2009, 27 (Suppl 1): 126-133

(此文编辑 许雪梅)